Über β-Amyrin

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT
DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT
ZU FRANKFURT AM MAIN

vorgelegt von

Faust Schaal
aus Stuttgart

1937

Dissertationsdruckerei F. W. Kalbfleisch in Gelnhausen

Referent : Professor Dr. H. Dieterle.

Tag der mündlichen Prüfung : 3. Mai 1937.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Frau
in Verehrung und Dankbarkeit
gewidmet.

Theoretischer Teil.

Durch frühere Arbeiten von H. Dieterle[1]) und K. A. Vesterberg[2]) war bekannt geworden, daß das Amyrinmolekül eine sekundäre Hydroxylgruppe enthält. Auch das Vorliegen einer Isopropylgruppe kann als feststehend betrachtet werden, da beim Ozonisieren des Amyrins als Spaltprodukt Aceton nachgewiesen wurde.

Die lange Zeit strittige Frage, ob die Amyrine eine Doppelbindung enthalten, kann jetzt bejahend beantwortet werden. Der Nachweis dieser Doppelbindung, der sich zuerst nur auf die von A. Werner[3]) und J. Ostromißlensky[4]) angegebene Tetranitromethanmethode stützte, fand seine Bestätigung durch die Titration mit Benzoepersäure[5]). Es zeigte sich allerdings, daß die Doppelbindung des Amyrins sehr reaktionsträge ist.

Beim α-Amyrin beträgt die Reaktionsdauer mehrere Tage, bis die zur Absättigung nötige Sauerstoffmenge verbraucht ist. Die Doppelbindung des β-Amyrins ist etwas reaktionsfähiger. In der langen Reaktionsdauer dürfte der Grund liegen, weshalb es früheren Autoren nicht gelang, Klarheit darüber zu schaffen, ob im Amyrin eine Doppelbindung vorliegt oder nicht.

Nachdem es L. Ruzicka, P. Pieth, H. Silbermann[6]) gelungen war, aus α- sowohl wie aus β-Amyrilen die entsprechenden Mono- und Dioxyde herzustellen, bestand kein Zweifel mehr an dem Vorhandensein einer Doppelbindung im Amyrin.

---

[1]) Arch. Pharm. 268,73 (1930)
[2]) B. Ber. (1891), III, 3836
[3]) Ber. chem. Ges. 42 (1909) 4324
[4]) Journ. prakt. Chem. 84 (1911) 489
[5]) Helv. chim. act. 15,482 (1932)
[6]) Helv. chim. act. 15,1285 (1932)

Ueber ähnliche Schwierigkeiten beim Nachweis der Doppelbindung des Hederagenins ($C_{30}H_{47}(OH)_2COOH$) berichten A. Winterstein und G. Stein[7]).

Die genannten Autoren fanden, daß erst nach 200stündiger Einwirkung von Benzoepersäure auf Diacetylhederagenin 93% der für eine Doppelbindung errechneten Sauerstoffmenge aufgenommen wurde. Ob allerdings einer Benzoepersäuretitration nach so langer Reaktionsdauer noch Beweiskraft zukommt, halte ich für zweifelhaft. Daß das Hederagenin trotzdem eine Doppelbindung enthält, zeigte sich erst nach dem Absprengen der Carboxylgruppe. Das entstandene Hederabetulin $C_{30}H_{48}(OH)_2$ gestattete ohne weiteres den Nachweis der Doppelbindung. Demnach ist beim Hederagenin die Reaktionsfähigkeit der Doppelbindung durch das Carboxyl gehemmt, eine Tatsache, die nach J. Böseken[8]) für alle Doppelbindungen gilt, die in α-β-Stellung zu einem Carboxyl liegen.

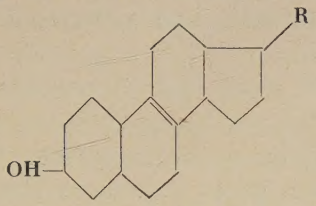
Die am Hederagenin gemachten Erfahrungen können aus naheliegenden Gründen nicht auf das Amyrin übertragen werden. Eine Behinderung der Reaktionsfähigkeit der Amyrin-Doppelbindung durch die Hydroxylgruppe ist ausgeschlossen. Außerdem befinden sich nach W. Rosenfelder[9]) Hydroxylgruppe und Doppelbindung in verschiedenen Ringen. Daher ist mit einiger Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die Doppelbindung des Amyrins zwischen 2 tertiären Kohlenstoffatomen liegt, wodurch ihre Reaktionsträgheit hinreichend geklärt wäre.

Diese Annahme erfährt dadurch eine Stütze, daß genau die gleichen Erscheinungen bei der Apocholsäure beobachtet wurden[10]).

---

[7]) Zeitschr. f. phys. Chem. 199,75 (1930)
[8]) Rec. Trav. Chim. Pays.-Bas. 45,838 (1925)
[9]) Dissertat. Frankf./M. 1933
[10]) B. 53,1852 (1920); 55,2302 (1922)

Auch die Apocholsäure enthält eine Doppelbindung, die in

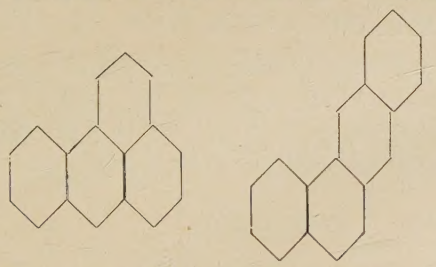


ihrer Lage zwischen 2 tertiären Kohlenstoffatomen chemischen Einwirkungen gegenüber so resistent ist, daß ihr Vorhandensein gelegentlich verneint wurde.

Ueber die Struktur des Kohlenstoffgerüstes, das dem Amyrin und verwandten Körpern zugrunde liegt, haben H. Dieterle-A. Salomon[11]) und L. Ruzicka[12]) eine Reihe von Arbeiten veröffentlicht. Es gelang Dieterle-Salomon (l. c.) das Amyranol, einen Alkohol, der durch Grignardierung des Ketons Amyron erhalten wurde, durch Oxydation mit Chromeisessig zu einer Dikarbon-Säure $C_{15}H_{24}(COOH)_2$ abzubauen. Beim Dekarboxylieren und Dehydrieren der Säure entstand 2-Methylanthracen.

In einer anderen Versuchsreihe oxydierten sie das Amyranon, ein Keton von der Zusammensetzung $C_{27}H_{42}O$ mit Ferricyankali. Sie erhielten als Oxydationsprodukt eine Dikarbon-Säure von der Zusammensetzung $C_{14}H_{22}(COOH)_2$. Diese Säure lieferte nach dem Dekarboxylieren und Dehydrieren Phenanthren.

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse kommen die genannten Autoren zu der Annahme, daß dem Amyrinmolekül eine Benzanthren oder 1,2-Benzanthracenstruktur zugrunde liegt.



11) Arch. Pharm. 270,495 (1932)
12) Helv. chim. act. 15,431 (1932); 16,314 (1933); 17,442 (1934)

Ein derartiges Kohlenstoffgerüst würde ohne weiteres erklären, daß einerseits ein Anthracen- und andererseits ein Phenanthrenderivat entstehen kann.

Einen anderen Weg zur Konstitutionsaufklärung des Amyrins schlugen L. Ruzicka und Mitarbeiter ein. Sie wandten die in den letzten Jahren in die organische Chemie eingeführte Dehydrierung mit Selen bezw. Palladium-Tierkohle auf Amyrin, andere Triterpenalkohole, Sapogenine und verwandte Körper an[13]).

Als erstes genau definiertes Abbauprodukt erhielten L. Ruzicka u. H. W. Huyser[14]) ein homologes Naphtalin $C_{13}H_{14}$, das Sapotalin. Diese Substanz erwies sich als identisch mit dem synthetisch dargestellten 1, 2, 7-Trimethyl-Naphtalin. Die Entstehung dieses Trimethyl-Naphtalins bei Selendehydrierungen beschränkt sich nicht auf Amyrin, sondern sie wurde bei einer großen Zahl natürlich vorkommender Körper mit ungefähr 30 Kohlenstoffatomen festgestellt. Um nur einige herauszugreifen, nenne ich neben Amyrin noch Betulin, Sumaresinolsäure, Oleanolsäure, Ursolsäure, Hederagenin, Gypsogenin und andere Harzsäuren und Sapogenine.

Daß zwischen den genannten Harzsäuren und Sapogeninen eine nahe Verwandtschaft besteht, wird durch eine neuere Arbeit L. Ruzickas bestätigt[15]). Er teilt in dieser Arbeit mit, daß es ihm gelungen ist, das Gypsogenin in Oleanolsäure überzuführen.

Außer dem erwähnten 1, 2, 7-Trimethyl-Naphtalin wurden bei Selendehydrierungen der oben angeführten Substanzen das 1, 2, 5, 6-Tetramethyl-Naphtalin $C_{14}H_{16}$ und 2,7-Dimethyl-Naphtalin $C_{12}H_{12}$ erhalten[16]).

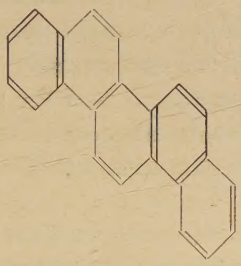
In einigen Fällen (Hederagenin, Suma- und Siaresinolsäure) konnten die Kohlenwasserstoffe $C_{27}H_{28}$ und $C_{25}H_{20}$ isoliert werden. Der Kohlenwasserstoff $C_{25}H_{20}$ F. P. 306—307 fällt auf durch seinen hohen Schmelzpunkt. Einen Körper von demselben

---

[13]) Helv. chim. act. 15,432 (1932)
[14]) A. 471,35 (1929)
[15]) Helv. chim. act. 19,1136 (1936)
[16]) Helv. chim. act. 16,314 (1933)

Schmelzpunkt erhielt C. Beaucourt[17]) bei der Selendehydrierung der Boswellinsäure, einer Harzsäure, die zusammen mit dem Amyrin im Elemi vorkommt.

Diese bis jetzt bekannt gewordenen Tatsachen versucht L. Ruzicka[18]) für die Aufstellung einer Konstitutionsformel der Triterpenalkohole und verwandter Körper auszuwerten. Er ist der Ansicht, daß das Skelett der Triterpenalkohole, Sapogenine und Harzsäuren mit ca. 30 Kohlenstoffatomen pentacyclischer Natur ist. Die Ringe sind in der Art des Picens angeordnet.



Die restlichen 8 C-Atome müssen dann als mehr oder weniger lange Seitenketten vorliegen. Besondere Wichtigkeit mißt L. Ruzicka dem Dehydrierungsprodukt $C_{25}H_{20}$ bei, das er für ein Trimethyl-Picen hält. Die Möglichkeit, daß der Kohlenwasserstoff $C_{25}H_{20}$ tatsächlich ein Homologes des Picens ist, wird durch das von diesem Körper aufgenommene Absorptionsspektrum verstärkt. Die Absorptionsspektren von $C_{25}H_{20}$ und Picen, das aus Teer gewonnen wurde, wiesen eine auffallende Uebereinstimmung auf[19]).

Eine Anzahl der möglichen Picen-Homologen wurden bereits synthetisiert[20]). Sie waren jedoch nicht identisch mit dem Picenabkömmling, der durch Selendehydrierung erhalten wurde. Weitere Synthesen sind in Aussicht gestellt. Eine wesentliche Stütze für das hypothetische Picenskelett würde die Kenntnis der Zahl der im Amyrin vorhandenen Methylgruppen bilden.

---

[17]) M. 55,185 (1926)
[18]) Helv. chim. act. 15,44 (1932)
[19]) Helv. chim. act. 17,442 (1934)
[20]) Helv. chim. act. 19,377 (1936)

Nach dem von H. Kuhn und L'Orsa[21]) angegebenen Verfahren der nassen Verbrennung ist es bei vielen Substanzen möglich, die Zahl der verzweigten Methylgruppen zu bestimmen. Den erhaltenen Werten zufolge wäre im Amyrinmolekül nur eine Methylgruppe vorhanden. Erfahrungsgemäß bleibt bei einer großen Anzahl von Substanzen die gefundene Essigsäuremenge weit hinter der errechneten Menge zurück. Dieses Schwanken der Essigsäureausbeute ist durch die Konstitution des analysierten Körpers bedingt. Z. B. liefert ein Dimethyl-Naphtalin, in dem die Methylgruppen in para-Stellung zu einander stehen, 30% der errechneten Essigsäuremenge, während das m-Xylol bei der nassen Verbrennung nur 12% der rechnerisch möglichen Essigsäuremenge liefert. (H. Kuhn, L'Orsa l. c.)

Die erhaltenen Analysenwerte können daher für die Konstitutionsaufklärung des Amyrins nicht ohne weiteres herangezogen werden.

Es sollte deshalb versucht werden, durch vorsichtige Oxydation, das Amyrinmolekül oder eine eventuell vorhandene Seitenkette schrittweise abzubauen, wie es H. Wieland[22]) beim Abbau der Cholansäure gelungen war.

Die Darstellung von reinem α- und β-Amyrin ist durch die Arbeiten von K. A. Vesterberg[23]), P. Horrmann[24]), H. Dieterle[25]) u. L. Ruzicka[26]) soweit vereinfacht worden, daß eine einwandfreie Trennung der beiden Amyrine keine Schwierigkeiten mehr bereitet.

Die Reindarstellung des α-Amyrins ist allerdings schwieriger als die Gewinnung des reinen β-Amyrins. Es zeigte sich, daß die von P. Horrmann (l. c.) festgestellten Löslichkeitsverhältnisse von α- und β-Amyrinbenzoat in Pentan besonders geeignet sind, absolut einheitliche Amyrinbenzoate und damit Amyrine zu

---

[21]) Z. f. ang. Ch. 44,847 (1931)
[22]) Zeitschr. f. phys. Chem. 161,80 (1923)
[23]) Ber. Dtsch. chem. Ges. 20,1242; 23,3186; 24,3834; Liebigs A. 428,243 (1922)
[24]) Arch. Pharm. 268,64 (1930)
[25]) Arch. Pharm. 269,78 (1931)
[26]) Lieb. A. 471,21 (1929)

gewinnen. Nach P. Horrmann löst sich α-Amyrinbenzoat 1 : 20 und β-Amyrinbenzoat 1 : 150 in Pentan.
Bei richtiger Wahl des Verhältnisses von Amyrinbenzoatgemisch zu Pentan gelingt schon in einem Arbeitsgang eine grobe Trennung der beiden Amyrinbenzoate. Betr. näherer Einzelheiten der Methodik sei auf den experimentellen Teil verwiesen.

Da es sich bei früheren Oxydationen des Amyrins gezeigt hatte[27]) [28]), daß zuerst die sekundäre Hydroxylgruppe in eine Ketogruppe übergeführt wird, wurde die Hydroxylgruppe durch Acetylierung geschützt. Bei vorsichtiger Oxydation des Amyrinacetats entsteht das schon von K. A. Vesterberg[29]) dargestellte Oxy-Amyrinacetat. Er schreibt, daß bei der Oxydation von α-Amyrinacetat ein einheitlich schmelzender Körper, das Oxy-α-Amyrinacetat entsteht. Bei der Oxydation von β-Amyrinacetat dagegen entsteht ein Gemisch, das trotz häufigem Umkristallisieren aus Essigester, Eisessig und Aceton zwischen 250° und 260° schmilzt. Da die Verbrennung der nicht scharf schmelzenden Substanz Werte ergab, die sehr gut mit den für Oxy-Amyrinacetat errechneten übereinstimmten, war anzunehmen, daß bei der Chromeisessig-Oxydation des β-Amyrinacetats ein Isomerengemisch entstanden war. Es gelang mir schließlich, durch sehr häufige fraktionierte Kristallisation aus Petroläther (60°) das Gemisch in 2 einheitlich schmelzende isomere Oxy-β-Amyrinacetate zu zerlegen.

Oxy-β-Amyrinacetat I schmilzt unter Zersetzung bei 293°. Es kristallisiert in Warzen, die fest an der Gefäßwand haften.

Oxy-β-Amyrinacetat II schmilzt bei 253° und kristallisiert bei langsamem Eindunsten der Mutterlauge von Oxy-β-Amyrinacetat I in langen feinen Nadeln. Auch in ihrer optischen Drehung unterscheiden sich die beiden Oxy-β-Amyrinacetate wesentlich voneinander. Für Oxy-β-Amyrinacetat I ist $[\alpha]_D^{21} = +2{,}5°$. Die Drehung des Oxy-β-Amyrinacetats II beträgt $[\alpha]_D^{21} = +61°$. Die Verseifung der isomeren Oxy-β-Amyrinacetate zu den entspre-

---

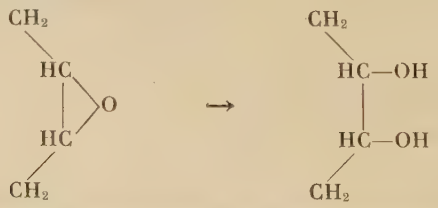
[27]) Pharm. Arch. 268,73 (1931)
[28]) Pharm. Arch. 269,83 (1932)
[29]) B. Ber. (1891), 3,3836

chenden Oxy-β-Amyrinen bietet keine Schwierigkeiten. Beide Oxy-β-Amyrine wurden aus der alkoholischen Kalilauge mit Wasser gefällt und aus Methanol-Wasser umgelöst. Der Wasserzusatz muß vorsichtig erfolgen, denn sonst scheiden sich die Oxy-β-Amyrine gallertartig ab.

F. S. Spring[30]) gibt den Schmelzpunkt des aus Oxy-β-Amyrinacetat I dargestellten Oxy-β-Amyrins zu 201/202° an. Durch Umlösen aus Petroläther (60°) gelang es mir, den F. P. 207° zu erreichen. Das dem Oxy-β-Amyrinacetat II entsprechende Oxy-β-Amyrin kristallisiert aus Alkohol in verfilzten Nadeln und schmilzt bei 222/23°.

Ueber die Funktion des allerdings weitgehend indifferenten Sauerstoffatomes des Oxy-β-Amyrinacetats besteht nach den beim Amyrilen gemachten Ausführungen keine Unklarheit mehr. Auch F. S. Spring (l. c.) ist der Ansicht, daß durch die Oxydation des Amyrinacetats eine Doppelbindung im Amyrinmolekül abgesättigt wird.

Ein von mir durchgeführter Versuch, das Oxy-β-Amyrinacetat in heißem Eisessig mit Platinoxyd (nach Adams) zu hydrieren, war erfolglos. Die Indifferenz des in das Amyrinmolekül eingeführten Sauerstoffatomes beschreibt schon K. A. Vesterberg[31]), der in eine siedende Lösung von Oxy-β-Amyrinacetat in Eisessig Salzsäure einleitete, ohne das gewünschte Dioxy-Acetat zu erhalten. Unter normalen Umständen ist dabei folgender Reaktionsverlauf zu erwarten :



Ich versuchte durch Steigerung der Reaktionstemperatur zum Ziele zu kommen. Bei der Einwirkung von Salzsäure auf Oxy-β-Amyrinacetat im Einschlußrohr (140°) resultierte aber kein

[30]) J. ch. Soc. London (1933), 2,1345
[31]) B. Ber. (1891), 3,3836

Dioxy-β-Amyrinacetat bezw. Dioxy-Amyrin, sondern ein Körper mit nur 1 Sauerstoff-Atom.

Diese Verbindung vom Schmelzpunkt 173,5—174° hat nach der Analyse die Zusammensetzung $C_{30}H_{48}O$. Die Substanz $C_{30}H_{48}O$ enthält keine Doppelbindung, denn mit Tetranitromethan tritt keine Gelbfärbung ein. Brom und Permanganat werden nicht entfärbt. Die angestellten Versuche, das Sauerstoffatom als Keto- oder Hydroxylgruppe zu definieren, waren erfolglos. Es ist also auch unter den angewandten energischen Reaktionsbedingungen das indifferente Sauerstoff-Atom des Oxy-β-Amyrinacetats unangegriffen geblieben*). Unerklärlich bleibt allerdings die Tatsache, daß durch die Einwirkung von Salzsäure auf Oxy-β-Amyrinacetat Essigsäure abgespalten wird, ohne daß eine Doppelbindung auftritt. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß durch die Behandlung des Oxy-β-Amyrinacetats mit Salzsäure im Einschlußrohr eine Wanderung der Doppelbindung eintritt, die ihren Nachweis erschwert oder unmöglich macht. Eine derartige Verschiebung der Doppelbindung durch Einwirkung von Salzsäure beobachteten A. Windaus und Mitarbeiter bei Ergosterinderivaten[32]).

Nachdem feststand, daß als erstes Produkt bei der Oxydation des β-Amyrinacetats das Oxy-β-Amyrinacetat entsteht, wurde als Ausgangsmaterial für den weiteren oxydativen Abbau das Oxy-β-Amyrinacetat gewählt. In der Folge wurde das β-Amyrinacetat aber nicht mit Chromsäure, sondern nach der von F. S. Spring[33]) angegebenen Methode mit Perhydrol oxydiert. Die Ausbeute ist quantitativ und die Reinigung einfach, denn es entsteht kein Isomerengemisch wie bei der Oxydation mit Chromsäure, sondern nur das Oxy-β-Amyrinacetat vom Zersetzungspunkt 293°. Zum Umkristallisieren des Oxy-β-Amyrinacetats hat sich Benzol-Aceton besser bewährt, als der von F. S. Spring

*) F. S. Spring und T. Vickerstaff vertreten in ihrer letzten Veröffentlichung (Journ. chem. Soc. London, 1937, 249) die Ansicht, daß das Sauerstoffatom des Oxy-β-Amyrinacetats Ketoncharakter trägt.

32) A. 488,91 (1931)

33) J. chem. Soc. London, 1933, 1345

angegebene Aethylalkohol. Bequem und ohne Verlust läßt sich das Oxy-β-Amyrinacetat aus der Extraktionshülse mit Petroläther (60°) umlösen.

Das Oxy-β-Amyrinacetat 293° wurde einer weiteren Oxydation mit Chromsäure unterworfen. Durch weitgehende Variation der Reaktionsbedingungen versuchte ich, einen Weg zu finden, der einen möglichst schonenden Abbau des Oxy-β-Amyrinacetats gestattete. Die geringe Löslichkeit des Oxy-β-Amyrinacetats in Eisessig war sehr störend bei Oxydationen, die bei Zimmertemperatur durchgeführt wurden. Bei mehrfach angestellten Versuchen über den Einfluß der Temperatur auf die Reaktionsprodukte zeigt sich jedoch, daß in allen Fällen, gleichgültig ob bei 20° oder in siedendem Eisessig oxydiert wurde, die gleichen Reaktionsprodukte entstanden. Die Ausbeute an definierten Abbauprodukten des Oxy-β-Amyrinacetats nimmt allerdings bei zunehmender Temperatur infolge weitgehender Verharzung ab. Die günstigste Reaktionstemperatur liegt bei 60°, die angewandte Chromsäuremenge betrug 16 g (entsprechend 11 Atomen Sauerstoff) auf 10 g Oxy-β-Amyrinacetat, nachdem sich herausgestellt hatte, daß bei dem Einsatz von weniger Chromsäure ein Teil des Ausgangsmaterials unangegriffen zurückgewonnen wurde.

Die Oxydationsprodukte, die nach dem Einengen im Vakuum in Form eines Sirups anfielen, wurden in Aether aufgenommen und mit Natriumcarbonatlösung in saure und neutrale Bestandteile getrennt. Die sauren Anteile der Oxydation zeichneten sich aus durch ihre leichte Löslichkeit in allen organischen Lösungsmitteln. Eine Ausnahme macht Petroläther. Beim Verdunsten einer konzentrierten Aether- oder Essigesterlösung scheidet sich die Säure lackartig ab. Es gelang schließlich, durch Versetzen einer siedenden Methanollösung mit Wasser, eine Säure in kristalliner Form zu isolieren. Der Zersetzungspunkt blieb nach mehrfachem Umlösen aus Eisessig konstant bei 304—305°. Nach der Verbrennung hat die Säure die Zusammensetzung $C_{20}H_{34}O_4$. Sie erwies sich bei der Titration als zweibasisch, sodaß man die Formel auflösen kann in $C_{18}H_{32}(COOH)_2$.

In der Folge zeigte es sich, daß das Anhydrid der Säure $C_{18}H_{32}(COOH)_2$ bedeutend besser kristallisierte als die Säure selbst. Zur Darstellung des Anhydrids wurde die bei späteren Versuchen erhaltene amorphe Säure, die durch eingeschlossenes Chrom grün gefärbt war, 4 Stunden mit der zur Lösung gerade ausreichenden Menge Essigsäureanhydrid gekocht. Beim Erkalten erstarrt die Lösung zu einem Brei von schuppenförmigen Kristallen. Nach mehrfachem Umlösen aus demselben Lösungsmittel blieb der Zersetzungspunkt des Anhydrids konstant bei 310—311°. Durch längeres Kochen mit äthylalkoholischer Kalilauge konnte aus dem Säure-Anhydrid das Kaliumsalz bezw. die freie Säure $C_{18}H_{32}(COOH)_2$ regeneriert werden.

Diese Säure ist gegen hohe Temperaturen außerordentlich beständig. Bei einer im Vakuum durchgeführten Sublimation der Säure bildeten sich bei einer Badtemperatur von über 300° am Kühlzapfen der Sublimationsapparatur große blätterige Kristalle eines Körpers, der durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als Säureanhydrid $C_{20}H_{32}O_3$ identifiziert wurde.

Zur näheren Charakterisierung der Säure $C_{18}H_{34}(COOH)_2$ stellte ich noch ihren Dimethylester her. Die Veresterung wurde in ätherischer Lösung mit Diazomethan durchgeführt. Die nach dem Abdunsten des Aethers zurückbleibende lackartige Substanz kristallisierte nach mehrfachem Umlösen aus Methanol-Wasser in farblosen Nadeln, die bei 184/185° schmolzen. Die Verbrennung ergab Werte, die mit der Zusammensetzung $C_{22}H_{38}O_4$ übereinstimmten.

Aus der ätherischen Lösung der Oxydationsprodukte von Oxy-β-Amyrinacetat, die durch Ausschütteln mit Sodalösung von sauren Bestandteilen befreit war, konnte ich einen kristallinen Körper von der Formel $C_{20}H_{30}O_3$ isolieren. Die Ausbeute betrug ungefähr 2% der eingesetzten Oxy-β-Amyrinacetat-Menge. Nach häufigem Umlösen aus Eisessig und Pyridin-Wasser schmolz die Substanz unter Zersetzung bei 310—311°.

Wenn das Schmelzpunktsröhrchen in ein auf ungefähr 300° vorgewärmtes Bad gebracht wurde, stieg der Zersetzungspunkt bei schnellem Erhitzen auf 319/320°. Auffallend an dem neutralen

Körper $C_{20}H_{30}O_3$ ist die Uebereinstimmung seines Zersetzungspunktes mit dem des Säureanhydrids $C_{20}H_{30}O_3$. Auch die Verbrennungswerte liegen sehr nahe beieinander. Der Mischschmelzpunkt beider Körper ist jedoch 284—286°. Außerdem kristallisiert das Säureanhydrid aus Pyridin-Wasser in spießigen groben Nadeln, während der neutrale Körper $C_{20}H_{30}O_3$ aus demselben Lösungsmittel in feinen verfilzten Nadeln erhalten wird. Eine Identität ist daher ausgeschlossen.

Mehrfache Versuche, aus dem Körper $C_{20}H_{30}O_3$ ein Oxim darzustellen, mißlangen. Auch eine Reduktion nach Clemmensen war erfolglos. In allen Fällen wurde unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Nachdem es feststand, daß auch bei vorsichtiger Oxydation mit Chromsäure das Oxy-β-Amyrinacetat in einer Reaktionsstufe bis zu einem System mit 20 Kohlenstoffatomen abgebaut wird, versuchte ich durch Einsatz anderer Oxydationsmittel dem Abbau des Oxy-β-Amyrinacetats den gewünschten schrittweisen Verlauf zu geben. Die mit Selendioxyd in Nitrobenzollösung durchgeführte Oxydation des Oxy-β-Amyrinacetats führte jedoch zu keinen auswertbaren Ergebnissen. Da unter 140° das Selendioxyd ohne Einwirkung auf Oxy-β-Amyrinacetat blieb, mußte die Reaktion bei verhältnismäßig hohen Temperaturen durchgeführt werden. Dabei wurde das Ausgangsmaterial, soweit es überhaupt angegriffen wurde, in harzartige Substanzen umgewandelt, aus denen kein einheitlicher Körper isoliert werden konnte.

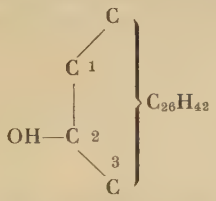
Dieselben Ergebnisse zeitigten mehrere Oxydationen des Oxy-β-Amyrinacetats mit Kaliumpermanganat sowohl in saurer als auch in alkalischer Lösung. Die Aussichten, durch Oxydation mit Kaliumpermanganat zu definierten Abbauprodukten des Oxy-β-Amyrinacetats zu gelangen, waren von vornherein gering, denn erfahrungsgemäß ist ein derartiger chemischer Eingriff bei hydroaromatischen Körpern meistens unergiebig.

Die, neben viel Ausgangsmaterial, in geringer Menge anfallenden harzartigen Produkte ließen es als aussichtslos erscheinen, den Weg des oxydativen Abbaus des Oxy-β-Amyrinacetats mit Kaliumpermanganat weiter zu verfolgen.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, daß der oxydative Abbau des Oxy-β-Amyrinacetats auch bei milden Reaktionsbedindungen immer wieder zu Produkten mit relativ niedriger Kohlenstoffzahl führt. Ich hielt es daher für zweckmäßig, als Ausgangsmaterial für den Abbau des Amyrins einen Körper einzusetzen, der chemischen Eingriffen gegenüber weniger resistent ist, als das Oxy-β-Amyrinacetat. Hierfür erschien mir das Amyrilen $C_{30}H_{48}$ wegen seiner reaktionsfähigen Doppelbindung besonders geeignet.

Die Darstellung des Amyrilens beschrieb zuerst K. A. Vesterberg[34]). Diesem Forscher gelang es, durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Amyrin einen Kohlenwasserstoff, das Amyrilen, herzustellen. Er gibt den Schmelzpunkt des von ihm dargestellten Amyrilens mit 168/173° an. A. Winterstein und G. Stein[35]) erhalten einen Schmelzpunkt von 170/175°.

Trotz sorgfältigster Reinigung wurde immer wieder ein Amyrilen mit bedeutender Schmelzbreite erhalten. Diese Tatsache ist nur mit der Annahme zu erklären, daß bei der Wasserabspaltung $C_{30}H_{49}OH—H_2O=C_{30}H_{48}$ kein einheitlicher Körper, sondern ein Gemisch von mindestens 2 isomeren Amyrilenen entsteht, deren Löslichkeitsverhältnisse weitgehend übereinstimmen.



Diese Konfiguration gestattet die Entstehung von 2 isomeren Amyrilenen. Die Doppelbindung kann sowohl zwischen den Kohlenstoffatomen 1,2 als auch zwischen 2,3 liegen. Die Einwirkungsmöglichkeiten von Phosphorpentachlorid auf Amyrin scheinen aber mit diesen Fällen noch nicht erschöpft zu sein, denn beim Hydrieren des Amyrilens 170/175° erhielten A. Winterstein und G. Stein (l. c.) 2 Amyrene, die sich durch ihren

[34]) A. 428 (1921) 247
[35]) A. 502,230 (1933)

Schmelzpunkt weitgehend von einander unterscheiden. Bei den von mir skizzierten Möglichkeiten der Lage der Doppelbindung müßte jedoch aus beiden Amyrilenen dasselbe Amyren entstehen*). Dieser Widerspruch ließ es wünschenswert erscheinen, die an dem Amyrilen auftretenden Isomerieverhältnisse etwas genauer zu betrachten. Außerdem bestand die Möglichkeit, durch die Darstellung neuer Isomere des Amyrilens, Substanzen zu erhalten, die mit den bereits bekannten Kohlenwasserstoffen $C_{30}H_{48}$ des Oleanols, Hederagenins[36]) und Viscols[37]) identisch sind.

Bei der Gewinnung des Amyrilens nach der von K. A. Vesterberg (l. c.) angegebenen Methode machte ich eine bemerkenswerte Feststellung. Es stellte sich heraus, daß die bei der Wasserabspaltung mit Phosphorpentachlorid freiwerdende Salzsäure einen erheblichen Einfluß auf das entstehende Amyrilen ausübt. Bei kurzer Reaktionsdauer (bis zu 3 Stunden) entsteht ein Amyrilen, das nach mehrfachem Umlösen aus Aceton und Aether-Methanol bei 173—177° schmilzt. Die optische Drehung beträgt $[\alpha]_D^{21} = + 112^0$. Im Laufe von 24 Stunden entsteht unter dem Einfluß der Salzsäure aus dem Amyrilen 173/177° ein isomeres Amyrilen, das nach wiederholtem Umlösen aus Aether-Methanol bei 103/103,5° schmilzt. Die optische Drehung dieses neuen Isomeren beträgt $[\alpha]_D^{21} = + 155^0$. Der Mischschmelzpunkt der beiden Amyrilenen liegt zwischen 148—152°.

Es lag die Vermutung nahe, daß der unscharfe Schmelzpunkt des Amyrilens 173—177° durch die Beimengung geringer Mengen des Isomeren vom F. P. 103/103,5° bedingt ist. Das scheint jedoch nicht der Fall zu sein, denn das Amyrilen 173—177° ist in allen organischen Lösungsmitteln schwerer löslich als das neue Amyrilen. Aus einer ätherischen Lösung, die beide Amyrilene enthielt, konnten die beiden Isomeren durch vorsichtigen Zusatz von Methanol ohne weiteres wieder gewonnen werden.

---

*) Daß die Doppelbindung von einem tertiären Kohlenstoffatom ausgeht, dürfte nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ziemlich unwahrscheinlich sein.

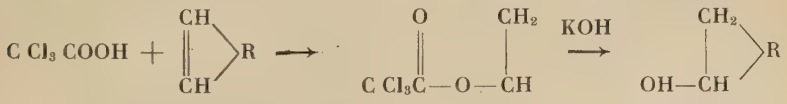
36) A. 502,230 (1933)

37) Arch. Pharm. 274,473 (1936)

Daraus ergibt sich die Möglichkeit, daß bei der Reaktion mit Phosphorpentachlorid noch ein 3. Amyrilen gebildet wird, das bis jetzt allerdings noch nicht gefaßt werden konnte.

Aehnliche Umlagerungen unter dem Einfluß von Salzsäure bzw. Zinkamalgam-Salzsäure beobachteten A. Winterstein und G. Stein (l. c.) bei den Amyrenen. Die angeführten Autoren erhielten durch Umlagerung mit Salzsäure bezw. Zinkamalgam-Salzsäure insgesamt 6 Amyrene. Die Entstehung mehrerer Amyrilene und einer noch größeren Zahl von Amyrenen war der Grund für einen Versuch, aus einem der gewonnenen Amyrilene, das Ausgangsmaterial durch Wasseranlagerung zurückzugewinnen. Bei dieser Reaktion bestand die Möglichkeit, ein Stereoisomeres des Ausgangsamyrins zu gewinnen. Die Methode der Wasserabspaltung und Wiederanlagerung ist bei Sterinen mit Erfolg benutzt worden, um Isomere zu erhalten[38]).

Bei der Einwirkung von Trichloressigsäure auf ungesättigte Sterinkohlenwasserstoffe entsteht eine Additionsverbindung, die beim Verseifen mit Alkali einen Alkohol liefert, der sich in seinen sterischen Eigenschaften vom Ausgangsalkohol unterscheidet.



Die Versuche, an das Amyrilen 173—177° Trichloressigsäure anzulagern, führten jedoch nicht zu dem angestrebten Ziel. Aus gleichen Gewichtsteilen Amyrilen und Trichloressigsäure entstand durch vorsichtiges Erwärmen auf dem Wasserbad eine rote Schmelze. Durch Aufnehmen in Aether und Ausschütteln mit Natriumbicarbonatlösung entfernte ich die Trichloressigsäure. Nach dem Trocknen mit Calciumchlorid wurde die ätherische Lösung mit dem doppelten Volumen Methanol versetzt und der Aether vorsichtig abgedampft. Dabei schieden sich in der Wärme farblose Tröpfchen ab, die nach mehrfachem Behandeln mit Aether-Methanol kristallin wurden. Der F. P. lag bei 103/103,5°.

---

[38]) A. 488,91 (1931)

Nach der Verbrennung kommt dem Körper die Zusammensetzung $C_{30}H_{48}$ zu. Durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt wurde bewiesen, daß diese Substanz identisch ist mit dem Amyrilen, das bei der Salzsäureeinwirkung auf das Amyrilen 173—177° entsteht. Die Amyrilene 173—177° und 103—103,5° unterscheiden sich nicht nur in ihren physikalischen Konstanten, sondern auch in ihrem chemischen Verhalten. Das Amyrilen 103—103,5° löst sich in einer Mischung von konzentrierter Schwefelsäure und roter rauchender Salpetersäure mit intensiv roter Farbe, die nach kurzer Zeit verschwindet. Das Amyrilen 173—177° reagiert nicht in dieser Weise.

Nachdem es feststand, daß die Einwirkung mancher Säuren auf das primär entstandene Amyrilen 173—177° zu Umlagerungen Veranlassung gibt, verwandte ich bei der Darstellung des Amyrilens aus Amyrin als Lösungsmittel Pyridin, um die entstandene Salzsäure sofort abzufangen. Das Phosphorpentachlorid wurde durch das milder wirkende p-Toluolsulfochlorid ersetzt. Die Reaktion wurde auf dem siedenden Wasserbad durchgeführt. Beim Verdünnen des Pyridins mit Wasser fiel ein körnig kristalliner Körper aus, der nach dem Umlösen aus Chloroform-Methanol bei 147—148° schmolz. Nach der Verbrennung hat die Substanz die Zusammensetzung $C_{30}H_{48}$. Die Ausbeute des auf diese Weise gewonnenen Amyrilens betrug 70% der Menge des eingesetzten Amyrins. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß mein Amyrilen 147/148° identisch ist mit dem von A. Winterstein und G. Stein (l. c.) durch thermische Spaltung des β-Amyrinbenzoats erhaltenen Amyrilens vom F. P. 148 bis 150°.

Als zusammenfassendes Ergebnis der vorliegenden Arbeit kann man folgendes sagen :

Unter Berücksichtigung neuerer Arbeiten läßt sich mit Bestimmtheit behaupten, daß das Amyrin eine Doppelbindung enthält.

Bei der Chromsäureoxydation des β-Amyrinacetats entsteht ein Gemisch von 2 isomeren Oxy-β-Amyrinacetaten. Die Trennung gelang durch fraktionierte Kristallisation. Es wurden aus beiden

Oxy-β-Amyrinacetaten die entsprechenden Oxy-β-Amyrine dargestellt. Der oxydative Abbau des Oxy-β-Amyrinacetats führte zu einer Säure $C_{20}H_{34}O_4$, die durch ihr Anhydrid und ihren Dimethylester näher charakterisiert wurde. Bei der Oxydation des Oxy-β-Amyrinacetats entstand außerdem eine neutrale Substanz von der Zusammensetzung $C_{20}H_{30}O_3$.

Durch energische Einwirkung von Salzsäure auf Oxy-β-Amyrinacetat wurde der Körper $C_{30}H_{48}O$ gewonnen.

Beim Behandeln des Amyrilens 173—177° mit Salzsäure oder Trichloressigsäure entsteht ein isomeres Amyrilen vom F. P. 103—103,5°.

Durch die Anwendung einer neuen Wasserabspaltungsmethode gelingt die Isolierung eines 3. Amyrilens.

Experimenteller Teil.

1. Darstellung des Amyringemisches aus Elemi.

Zur Gewinnung des Amyrins wurde weiches Manila-Elemi (Merck, Darmstadt) verwandt. Die Gesamtmenge des zur Verfügung stehenden Elemis (5 kg) wurde auf einmal verarbeitet.

Um den Verbrauch an Lösungsmitteln in erträglichen Grenzen zu halten, hat es sich als zweckmäßig erwiesen, folgenden Weg zur Gewinnung des Amyrins einzuschlagen:

5 kg Elemi wurden mit $2^1/_2$ l 80% Alkohol 2 Tage maschinell geschüttelt. Es hatte sich ein dickflüssiger Brei gebildet, der auf einer großen Nutsche trocken gesogen wurde. Dieses Verfahren wurde wiederholt. Der Rückstand wurde in 96% Alkohol gelöst und durch einen Heißwassertrichter filtriert. Nach 48stündigem Stehen wurde das Amyrin abgesogen, mit 80% Alkohol gewaschen und auf Ton getrocknet. Es resultierte 820 g Amyringemisch, das noch schwach nach dem ätherischen Oel des Elemis roch.

2. Trennung von α- und β-Amyrin.

Zur Trennung in α- und β-Amyrin wurde das erhaltene Amyrin benzoyliert. 820 g Amyringemisch wurden heiß in Benzol (1,2 l) gelöst und mit 550 g Pyridin versetzt. In die abgekühlte Lösung wurden unter Kühlung portionsweise 750 g Benzoylchlorid eingetragen. Durch 3-stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad wurde die Reaktion zu Ende geführt. Nach dem Abdestillieren des Benzols wurde der Kristallbrei scharf abgesaugt, zuerst mit Aceton und dann mit viel Wasser gewaschen. Um das noch anhaftende Pyridin zu entfernen, wurden die Benzoate in einer Reibschale gründlich mit 10% Schwefelsäure durchgearbeitet. Nach dem Absaugen der Säure wurde mit Sodalösung und viel Wasser nachgewaschen. Durch Auskochen mit 96% Alkohol konnte eine geringe Menge Amyrin, das nicht mit dem Benzoylchlorid reagiert hatte, herausgelöst werden. Nach dem Trocknen wurde das Benzoatgemisch sorgfältig pulverisiert und gesiebt. Zur Trennung mit Pentan wurden jeweils 100 g Benzoat in einer kräftigen 2 l Glasstöpselflasche mit 1 l Pentan 3 Stunden maschinell geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren des Pentans wurde der Rückstand noch einmal 3 Stunden mit $^1/_2$ l Pentan geschüttelt. Auf diese Weise konnten aus jedem Ansatz ca. 25 g β-Benzoat vom F. P. 220—25° erhalten werden. Die Gesamtmenge des erhaltenen rohen β-Benzoats wurde in Benzol gelöst, durch einen Heißwassertrichter filtriert und in der Hitze mit der 4fachen Menge Aceton (bezogen auf Benzol) versetzt. Das sofort auskristallisierende β-Benzoat wurde warm abfiltriert. Nach dreimaligem Umlösen aus Benzol-Aceton lag der F. P. konstant bei 230—31°. Die Ausbeute betrug 180 g reines β-Benzoat.

3. Verseifung des β-Amyrinbenzoats zu Amyrin $C_{30}H_{49}OH$

In Anlehnung an die Vorschrift von P. Horrmann[39]) wurden 100 g Amyrinbenzoat mit 3 l 8% alkoholischer Kalilauge 6 Stunden gekocht. In dieser Zeit war alles Benzoat in Lösung

[39]) A. Pharm. 268,64 (1930)

gegangen. Der größte Teil des Amyrins kristallisierte beim Erkalten aus der Reaktionslösung aus. Der Rest wurde durch Einengen der Mutterlauge unter Zusatz von Wasser erhalten. Das erhaltene Amyrin wurde einmal aus Ligroin und zweimal aus 96% Alkohol umkristallisiert. Der F. P. zeigt in Uebereinstimmung mit den Literaturangaben 192—193°.

4. Amyrinacetat $C_{30}H_{49}OOC\,CH_3$

Beim Acetylieren des Amyrins in Essigsäureanhydrid zeigte sich, daß das gebildete Amyrinacetat schon auskristallisierte, bevor alles Amyrin gelöst war. Es erwies sich als zweckmäßig, das Essigsäureanhydrid mit Eisessig zu verdünnen. In eine siedende Mischung von 30 g Amyrin, 15 g Natriumacetat und 150 ccm Eisessig wurden im Laufe einiger Minuten 150 ccm Essigsäureanhydrid eingegossen. Das Amyrin ging in Lösung. Nach 1stündigem Kochen begann das gebildete Amyrinacetat auszukristallisieren. Nach 3stündigem Erwärmen wurde das überschüssige Anhydrid mit Wasser zerstört und nach dem Erkalten das Amyrinacetat abgenutscht. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig lag der in der Literatur mit 235—36° angegebene F. P. scharf bei 238°.

5. Darstellung von Oxy-Amyrinacetat $C_{32}H_{52}O_3$

Zu einer Lösung von 5 g Amyrinacetat in 600 ccm Eisessig wurde im Laufe von 5 Stunden eine Lösung von 10 g Chromsäure in 50 ccm 80% Eisessig unter Rühren zugetropft. Die Temperatur betrug 95°. Nach dem Erkalten wurde filtriert und im Vakuum eingeengt. Es entstand ein Kristallbrei, der durch wiederholte fraktionierte Kristallisation aus Petroläther (60°) in 2 Isomere zerlegt werden konnte.

a) Oxy-β-Amyrinacetat I F. P. 293° bildet Warzen, die fest an der Glaswand haften.

b) Oxy-β-Amyrinacetat II F. P. 253° kristallisiert beim langsamen Eindunsten der Mutterlauge von Oxy-β-Amyrinacetat I in feinen langen Nadeln. Aus heiß übersättigter Lösung kristal-

lisiert Oxy-β-Amyrinacetat II in büschelförmig vereinigten Nadeln. Der Mischschmelzpunkt beider Oxy-β-Amyrinacetate liegt bei 258—260°.

a) Analysen-Ergebnisse von Oxy-Amyrinacetat I 293°:

4,769 mg Substanz: 13,850 CO_2 4,600 H_2O
4,737 mg Substanz: 13,740 CO_2 4,560 H_2O

$C_{32}H_{52}O_3$	Berechnet:	C = 79,34%	H = 10,74%
	Gefunden:	C = 79,22%	H = 10,79%
		C = 79,15%	H = 10,77%

Optische Drehung von Oxy-Amyrinacetat I 293°
156,9 mg wurden in 5 ccm Benzol gelöst:
c = 3,138; l = 1 dm, $\alpha_D^{21} = + 0{,}08$ ($\pm$ 0,02) $[\alpha]_D = + 2{,}5°$

b) Analysen-Ergebnisse von Oxy-Amyrinacetat II 253°:

4,870 mg Substanz: 14,253 CO_2 4,560 H_2O
4,779 mg Substanz: 13,945 CO_2 4,440 H_2O

$C_{32}H_{52}O_3$	Berechnet:	C = 79,34%	H = 10,74%
	Gefunden:	C = 79,70%	H = 10,48%
		C = 79,60%	H = 10,40%

Optische Drehung von Oxy-Amyrinacetat II 253°
55,595 mg wurden in 1 ccm Benzol gelöst:
c = 5,3595; l = 1 dm, $\alpha_D^{21} = + 3{,}21$ ($\pm$ 0,02) $[\alpha]_D^{21} = + 61{,}1°$
54,30 mg wurden in 5 ccm Benzol gelöst:
c = 1,086; l = 1 dm, $\alpha_D^{21} = + 0{,}66$ ($\pm$ 0,02) $[\alpha]_D^{21} = + 60{,}8°$

6. Darstellung der beiden Oxy-Amyrine $C_{30}H_{50}O_2$

Durch 2stündiges Erwärmen mit 2/n äthylalkoholischer Kalilauge wurden aus den beiden Oxy-Amyrinacetaten die entsprechenden Oxy-Amyrine dargestellt. Nach dem Ausfällen mit Wasser wurden die Oxy-Amyrine in Methanol gelöst und in der Hitze bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt.

a) Oxy-Amyrin I kommt aus Methanol-Wasser zuerst gallertartig heraus. Bei langsamem Erkalten und Reiben mit einem Glasstab kristallisiert es in Nadeln, aus Petroläther in Kristallwarzen, die an der Gefäßwand haften. Der F. P. liegt mit 207° etwas höher als in der Literatur (202—203°) angegeben ist.

Analysen-Ergebnisse von Oxy-Amyrin I

4,900 mg Substanz : 14,645 CO_2 4,960 H_2O

4,804 mg Substanz : 14,320 CO_2 4,840 H_2O

$C_{30}H_{50}O_2$ Berechnet: C = 81,45% H = 11,32%

Gefunden: C = 81,54% H = 11,33%

C = 81,33% H = 11,28%

b) Auch Oxy-Amyrin II scheidet sich zuerst gallertartig ab. Nach mehrfachem Umlösen kristallisiert es aus Methanol-Wasser in verfilzten Nadeln vom F. P. 222—223°.

Analysen-Ergebnisse :

4,754 mg Substanz : 14,200 CO_2 4,780 H_2O

3,747 mg Substanz : 11,160 CO_2 3,740 H_2O

$C_{30}H_{50}O_2$ Berechnet: C = 81,45% H = 11,32%

Gefunden: C = 81,50% H = 11,25%

C = 81,27% H = 11,17%

Der Mischschmelzpunkt beider Körper lag bei 202°.

7. Oxy-Amyrinacetat 293° $C_{32}H_{52}O_3$

20 g Amyrinacetat

1 l Eisessig

50 ccm Perhydrol wurden 3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dieser Zeit war der größte Teil des Amyrinacetats in Lösung gegangen. Zur Beendigung der Reaktion wurde noch 10 Min. zum Sieden erhitzt. Das Acetat löst sich restlos auf. Beim Erkalten kristallisiert der größte Teil des gebildeten Oxy-Acetats in Schuppen aus. Aus der Mutterlauge wurde der Rest nach dem Einengen im Vakuum mit Wasser ausgefällt. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Aceton und Essigester zeigt der F. P. 292 bis 293° (unter schwacher Braunfärbung). Der Mischschmelzpunkt mit dem durch Chromsäure-Oxydation hergestellten Oxy-Acetat gab keine Depression.

8. Oxydation des Oxy-Amyrinacetats zur Säure $C_{20}H_{34}O_4$.

In eine siedende Lösung von 10 g Oxy-Acetat in 500 ccm Eisessig wurden im Laufe von 10 Min. 16 g Chromsäure, gelöst

in 100 ccm 80% Eisessig, eingetropft. Die Mischung wurde noch 10 Min. im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde die rein grüne Lösung im Vakuum bis auf ein kleines Volumen eingeengt und in 1 l kochendes Wasser gegossen. Der entstandene flockige Niederschlag ballte sich beim Stehen über Nacht zusammen und konnte dann leicht filtriert werden. Nach dem Trocknen des Niederschlages und Lösen in Aether wurde zur Entfernung des Chroms häufig mit Wasser durchgeschüttelt. Der ätherischen Lösung wurde die Säure durch Schütteln mit Sodalösung entzogen. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung mit Essigsäure fiel die Säure in sehr voluminösen Flocken aus, die sich durch längeres Erhitzen auf dem Wasserbad zusammenballten und dann leicht weiterverarbeitet werden konnten. Nach dreimaliger Reinigung über das Natriumsalz betrug die Ausbeute an amorphen, sodalöslichen Anteilen 3 g. Die Kristallisation der Säure gelang durch Lösen in Methanol und Anspritzen der siedenden Lösung mit Wasser; aus diesen 3 g amorpher Säure erhielt ich 1 g kristalline Säure. Nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Eisessig war der Zersetzungspunkt konstant bei 304—305°. Die Säure beginnt bei 300° zu sintern und zersetzt sich bei 304—305° unter Bräunung und Gasentwicklung.

Analysen-Ergebnisse:

4,530 mg Substanz: 11,815 CO_2 4,040 H_2O

4,889 mg Substanz: 12,730 CO_2 4,250 H_2O

$C_{20}H_{34}O_4$	Berechnet:	C = 71,0 %	H = 10,06%
	Gefunden:	C = 71,17%	H = 9,98%
		C = 71,07%	H = 9,73%

Molekular-Gewichtsbestimmung nach Rast:

0,281 mg Subst.	2,950 mg Kampfer	$\triangle = 12{,}7° = 299$
0,285 mg Subst.	3,256 mg Kampfer	$\triangle = 11{,}8° = 296$
$C_{20}H_{34}O_4$	Berechnet: 338	

9. Molekulargewichtsbestimmung durch Titration.

0,1430 g Säure wurden in 5 ccm Methanol gelöst und mit 19,867 ccm $n/_{10}$ Kalilauge versetzt. Zum Zurücktitrieren waren

11,60 ccm $n/_{10}$ Salzsäure nötig. Als Indikator diente Phenolphtalein. Es waren demnach 8,267 ccm $n/_{10}$ Kalilauge zur Neutralisation von 0,1430 g Säure nötig gewesen.

$$m = \frac{10 \times 143 \times 2}{8{,}267} = 346$$

$C_{20}H_{34}O_4$ Berechnet: 338.

10. Dimethylester der Säure $C_{20}H_{34}O_4$.

0,2 g Säure gelöst in 5 ccm Aether wurden mit einer ätherischen Diazomethanlösung, die aus 2 g Nitrosomethylharnstoff bereitet war, versetzt. Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das überschüssige Diazomethan mit ein paar Tropfen Eisessig zerstört und der Aether abdestilliert. Es resultierte ein lackartiger Körper, der nach mehrfachem Umlösen aus wässerigem Methanol in feinen Nädelchen vom F. P. 184—185° kristallisierte.

Analysen-Ergebnisse:

4,691 mg Substanz: 12,46 CO_2 4,25 H_2O

4,058 mg Substanz: 10,773 CO_2 3,660 H_2O

$C_{22}H_{38}O_4$	Berechnet:	C = 72,13%	H = 10,38%
	Gefunden:	C = 72,45%	H = 10,14%
		C = 72,41%	H = 10,09%

11. Säureanhydrid $C_{20}H_{32}O_3$.

0,2 g der Säure $C_{20}H_{34}O_4$ wurden 2 Stunden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid gekocht. Beim Erkalten kristallisierte das gebildete Säureanhydrid in Schuppen, die nach dem Umlösen aus Essigsäure-Anhydrid bei 310—311° unter Zersetzung schmolzen. Das Anhydrid ist schwer löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Eine Ausnahme macht Pyridin. Aus wässerigem Pyridin kristallisiert der Körper in spießigen Nadeln.

Analysen-Ergebnisse:

4,955 mg Substanz: 14,340 CO_2 4,280 H_2O

3,632 mg Substanz: 9,900 CO_2 3,170 H_2O

$C_{20}H_{32}O_3$	Berechnet:	C = 75,0 %	H = 10,0 %
	Gefunden:	C = 74,62%	H = 9,82%
		C = 74,43%	H = 9,78%

12. Anhydridbildung bei der Sublimation der Säure $C_{20}H_{34}O_4$.

Die Säure $C_{20}H_{34}O_4$ wurde bei 12 mm Druck im Sublimationsröhrchen erhitzt. Bei 270° begann die Sublimation. Der Hauptteil ging bei 310° Badtemperatur über. Das Sublimat zeigt nach wiederholtem Umlösen aus absolutem Methanol den Zersetzungspunkt 308—310°. Der Mischschmelzpunkt mit dem vorher dargestellten Anhydrid ist unverändert. Der Körper löste sich nach längerem Kochen in wässerigem Alkali. Aus der Lösung konnte die Säure durch Ansäuern mit Eisessig wieder freigemacht werden.

13. Neutraler Körper $C_{20}H_{30}O_3$.

Aus der ätherischen Lösung der Reaktionsprodukte, die bei der Oxydation des Oxy-Amyrinacetats mit Chromsäure entstanden waren, konnte, nachdem die Säure $C_{20}H_{34}O_4$ durch Ausschütteln mit Sodalösung entfernt worden war, ein kristalliner Körper isoliert werden. Nach dem Umlösen aus Eisessig und Pyridin-Wasser lag der Zersetzungspunkt bei 310—311°. Bei langsamem Erwärmen tritt bereits bei 305° Gelbfärbung ein.

Analysen-Ergebnisse :

4,318 mg Substanz :	11,930 CO_2	3,470 H_2O	
4,854 mg Substanz :	13,425 CO_2	3,990 H_2O	
$C_{20}H_{30}O_3$	Berechnet:	C = 75,47%	H = 9,43%
	Gefunden:	C = 75,36%	H = 8,99%
		C = 75,45%	H = 9,19%

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast

0,308 mg Subst. in 3,591 mg Kampfer $\triangle = 9{,}6° = 338$

$C_{20}H_{30}O_3$ Berechnet: 318

14. Oxydation von Oxy-Amyrinacetat 293° mit Selendioxyd.

a) 2,4 g Oxy-Acetat ($^1/_{200}$ Mol) wurden in 25 ccm Nitrobenzol gelöst und zu der siedenden Lösung 2,3 g SeO_2 ($^1/_{50}$ Mol) zugesetzt. Das SeO_2 wird sofort zu rotem Selen reduziert. Nach 1stündigem Kochen wird die Nitrobenzol-Lösung vom ausgeschiedenen Selen abfiltriert und das Nitrobenzol mit Wasserdampf abgeblasen. Der Rückstand wird in Benzol gelöst und mit Natriumkarbonatlösung gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Benzols wurde der braun gefärbte Rückstand in Eisessig gelöst und in der Hitze mit Wasser versetzt. Es resultierten Kristalle, die sich nach wiederholtem Umkristallisieren aus Eisessig als Ausgangsmaterial erwiesen.

b) Selen-Oxydation bei 150°.

Die Oxydation mit SeO_2 wurde bei niedrigerer Temperatur und mit weniger Selen wiederholt. 2,4 g Oxy-Acetat gelöst in 25 ccm Nitrobenzol wurden unter mechanischem Rühren im Laufe von einer Stunde mit 1,2 g SeO_2 ($^1/_{100}$ Mol) versetzt. Die Temperatur betrug 150°. Unter 140° trat keine Reaktion ein. Nach 2 Stunden wurde wie unter a) aufgearbeitet. Es wurde ein kristalliner Körper erhalten, der nach häufigem Umlösen aus Eisessig und Aceton bei 260—65° schmolz. Der Mischpunkt mit Oxy-Acetat war vollkommen unverändert. Es dürfte sich als auch hier um unreines Ausgangsmaterial handeln. Aus der Mutterlauge wurde in geringerer Menge als bei a) derselbe braune Körper erhalten.

15. Oxydation von Oxy-Amyrin-Acetat 293° mit Kaliumpermanganat.

Sowohl bei der Oxydation in Natriumkarbonat-alkalischer als auch in schwach essigsaurer Lösung wurden keine einheitlichen Abbauprodukte erhalten. Als Lösungsmittel diente gegen Permanganat beständiges Aceton. Die Oxydation mit 3 bezw. 5 Atomen Sauerstoff wurde auf dem siedenden Wasserbad durchgeführt. In beiden Fällen wurde neben 80—90% Ausgangsmaterial nur eine geringe Menge brauner harzartiger Rückstände erhalten, die keine Neigung zur Kristallisation zeigten.

16. Salzsäure-Spaltung des Oxy-Amyrin-acetats im Einschlußrohr.

$C_{30}H_{48}O$

2 g Oxy-Amyrinacetat 293°

5 ccm konzentrierte Salzsäure

50 ccm Eisessig wurden 3 Stunden bei 140° im Bombenrohr erhitzt. Die entstandene hellbraune Lösung wurde auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft und der braune harzige Rückstand in Essigsäureanhydrid heiß gelöst. Nach mehrtägigem Stehen hatte sich an der Oberfläche der Lösung eine Kruste gebildet, die nach wiederholtem Umlösen aus demselben Lösungsmittel kristallin wurde. Der neue Körper ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Zur weiteren Reinigung wurde als Lösungsmittel Eisessig-Wasser benutzt. Die Ausbeute nach der ersten Kristallisation aus Essigsäure-Anhydrid beträgt 20%.

Der Körper kristallisiert aus Eisessig-Wasser in feinen Nadeln, die bei 173,5—174° schmelzen.

Analysen-Ergebnisse:

4,886 mg Substanz: 15,190 CO_2 4,940 H_2O

5,093 mg Substanz: 15,840 CO_2 5,160 H_2O

$C_{30}H_{48}O$	Berechnet:	C = 84,91%	H = 11,32%
	Gefunden:	C = 84,80%	H = 11,31%
		C = 84,85%	H = 11,34%

Der Körper $C_{30}H_{48}O$ enthält keine Doppelbindung, denn mit Tetranitromethan tritt keine Gelbfärbung ein; Brom und Permanganat wurden nicht entfärbt.

17. Amyrilen I 173—177° $C_{30}H_{48}$.

Zur Darstellung des Amyrilens wurden zu 6,5 g Phosphorpentachlorid in 50 ccm Ligroin in kleinen Anteilen 10,2 g Amyrin gegeben. Zum Schluß wurde schwach erwärmt. Nach 3 Stunden war die Reaktion beendigt. Es ist ratsam, das entstandene Amyrilen möglichst bald der Einwirkung der entstehenden Salzsäure zu entziehen, denn das primär entstandene Amyrilen 173 bis 177° lagert sich leicht zu einem isomeren Amyrilen um. Da-

her wurde sofort nach dem Verbrauch des Phosphorpentachlorids die Reaktionslösung mit warmen Wasser durchgeschüttelt*). Die entstandene Emulsion entmischte sich beim Zusatz von Aether. Nach dem Trocknen mit Calciumchlorid wurde der Aether auf dem Wasserbad abgedampft. Beim langsamen Verdunsten des Ligroins bildete sich im Laufe einiger Tage ein zäher Kristallbrei, der scharf abgesaugt wurde. Nachdem das Amyrilen wiederholt aus der Extraktionshülse mit Aceton umgelöst war, schmolz es bei 170—175°. Durch Lösen in Aether, Zusatz von Methanol, und vorsichtiges Abdampfen des Aethers auf dem Wasserbad gelang es, den F. P. auf 173—177° zu steigern.

18. Amyrilen II 103° $C_{30}H_{48}$.

1 g Amyrilen I
1 g Trichloressigsäure

10 ccm Chloroform wurde 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Beim Absaugen des Chloroforms im Vakuum (ohne Erwärmen) färbt sich der kristalline Rückstand rot. Durch kurzes Erwärmen auf dem siedenden Wasserbad entstand eine rote, in der Wärme flüssige Schmelze. Diese Schmelze wurde nach dem Aufnehmen in Aether wiederholt mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die rote Farbe verschwand beim Lösen in Aether. Die Lösung wurde schwach grünlich. Die ätherische Lösung wurde nach dem Trocknen mit Calciumchlorid mit Methanol versetzt und der Aether vorsichtig auf dem Wasserbad bis zur beginnenden Trübung abgedampft. Beim Erkalten kristallisierte der neue Körper in Kristallblättchen, die nach mehrfachem Umlösen aus Aether und Methanol bei 103° schmolzen. Der Mischschmelzpunkt von Amyrilen 173—177° und Amyrilen 103° ist 148—152°.

*) In einem Fall, als die stark saure Reaktionslösung erst am nächsten Tage aufgearbeitet wurde, gelang es nicht, das Amyrilen 173—177° zu fassen. Es resultierte in diesem Falle, allerdings in schlechter Ausbeute, das im nächsten Kapitel beschriebene Amyrilen 103°.

Analysen-Ergebnisse :

3,588 mg Substanz : 11,620 CO_2 3,830 H_2O

3,510 mg Substanz : 11,375 CO_2 3,710 H_2O

$C_{30}H_{48}$ Berechnet: C = 88,23% H = 11,76%

Gefunden: C = 88,32% H = 11,94%

C = 88,34% H = 11,82%

Optische Drehung von Amyrilen 103°.

68,285 mg Subst. wurden in 5 ccm Benzol gelöst

$c = 1{,}3657$; $d = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = + 2{,}12$ ($\pm$ 0,02) $[\alpha]_D^{21} = + 155^0$

Die optische Drehung des Amyrilens 173—177° beträgt $[\alpha]_D^{21} = + 112^0$.

19. Amyrilen III 147—148° $C_{30}H_{48}$.

5 g Amyrin

10 g p-Toluolsulfochlorid

50 ccm Pyridin wurden 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde die Reaktionslösung in 1 l kaltes Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Zur Entfernung des Pyridins und des überschüssigen p-Toluolsulfochlorids wurde das Reaktionsprodukt in Chloroform gelöst und nacheinander mit verdünnter Schwefelsäure und Sodalösung geschüttelt. Die schwach gelb gefärbte Chloroformlösung wurde auf ein kleines Volumen eingeengt und mit Methanol versetzt. Das Amyrilen fiel in weißen, kristallinen Flocken aus. Es schmolz unter starker Braunfärbung bei 137 bis 138°. Nach wiederholtem Umlösen aus Methanol blieb der Schmelzpunkt konstant bei 147—148°. Zersetzungserscheinungen traten beim Schmelzen nicht mehr auf.

Analysen-Ergebnisse :

4,011 mg Substanz : 12,90 CO_2 4,165 H_2O

$C_{30}H_{48}$ Berechnet: C = 88,23% H = 11,76%

Gefunden: C = 87,71% H = 11,62%

20. Bestimmung der CH_3-Gruppen des Amyrins

Nach dem von Kuhn[40]) angegebenen Verfahren zur Methylgruppenbestimmung wurde versucht, die Zahl der im Amyrin vorhandenen CH_3-Gruppen zu bestimmen. Bei diesem Verfahren werden die Methylgruppen nach der nassen Verbrennung mit Chromsäure als Essigsäure titrimetrisch erfaßt.

Analysen-Ergebnisse:

8,49 mg Subst. verbrauchten 1,70 ccm $n/_{100}$ Natronlauge

31,20 mg Subst. verbrauchten 6,20 ccm $n/_{100}$ Natronlauge

31,20 mg Amyrin = 6,20 ccm $n/_{100}$ Natronlauge = 6,20 ccm $n/_{100}$ Essigsäure

426 mg — 1 mmol — $= \frac{6{,}20 \times 426}{31{,}20} = 84{,}65$ ccm $n/_{100}$ Essigsäure

1 Mol Amyrin = 846,5 ccm $n/_1$ Essigsäure = 50,79 g Essigsäure.

---

[40]) Z. f. ang. Ch. 44,847 (1931)

Vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Frankfurt am Main auf Anregung des Herrn Professor Dr. H. Dieterle ausgeführt.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer sowohl für die Uebertragung der Arbeit als auch für seine wertvollen Ratschläge bei der Ausführung derselben und das wohlwollende Entgegenkommen, das ich im Verlaufe der Arbeit immerfort von seiner Seite erfuhr, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Ich möchte nicht verfehlen, auch an dieser Stelle der Firma Lyssia-Werke Wiesbaden für die großzügige Förderung dieser Arbeit zu danken.

Lebenslauf.

Am 16. Oktober 1907 wurde ich, Faust Schaal, als Sohn des Chemikers Dr. Ing. O. Schaal in Stuttgart geboren. Meine Schulausbildung erhielt ich im Realgymnasium zu Elmshorn/Holstein. Im Herbst 1926 legte ich dort die Reifeprüfung ab. Anschließend war ich 2 Jahre Praktikant in einer Hamburger Apotheke. Nachdem ich in Hamburg die pharmazeutische Vorprüfung bestanden hatte, ging ich ein Jahr als Assistent nach Wiesbaden. Im Wintersemester 1929/30 begann ich mein Hochschulstudium in Berlin. Dort legte ich im Frühjahr 1932 meine pharmazeutische Staatsprüfung ab. Nach einer längeren praktischen Tätigkeit in verschiedenen Apotheken nahm ich im Wintersemester 1933/34 mein Studium in Frankfurt/M. wieder auf. 1935 begann ich meine Promotionsarbeit, die im Wintersemester 1936/37 abgeschlossen wurde.

Meine akademischen Lehrer waren: Diels, Gilg, Mannich, Schürhoff, Dieterle, Küster, Nacken.